

11234

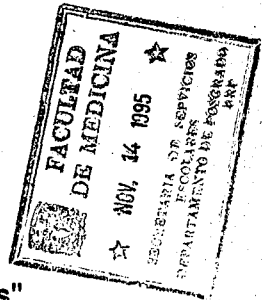
44

2e3

**HALLAZGOS ELECTROFISIOLOGICOS
Y PSICOFISICOS EN ENFERMEDAD
DE STARGARDT**

FALLA DE ORIGEN

Dra. Ma. Elena Ponce Orpco



Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes"

Asociación Para Evitar la Ceguera en México

Departamento de Retina

ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

[Handwritten signature]
ASOCIACIÓN PARA EVITAR
LA CEGUERA EN MÉXICO.
Reg. Fed. de Caus. AEC-2201237-U3

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS Y PSICOFÍSICOS EN ENFERMEDAD DE STARGARDT

Dra. Ma. Elena Ponce Orozco

Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes"
Asociación Para Evitar la Ceguera en México
Departamento de Retina

RESUMEN

En forma prospectiva se estudiaron a cincuenta y cinco pacientes hispanos quienes presentaban en el fondo del ojo una apariencia clínica de maculopatía en "bronce amartillado" asociada o no a la presencia de "flecks" en el polo posterior, el 93.64% se quejó de una disminución de la agudeza visual como síntoma inicial, se encontró una asociación importante con miopía baja. La fluorangiografía mostró como hallazgo frecuente una "coroides negra" asociada a una atrofia macular, en el electrorretinograma se observaron registros normales a subnormales en el 81.8%. Los campos visuales mostraron diferentes tipos de escotomas centrales en todos los pacientes sometidos a dicho estudio.

Palabras claves: Electrorretinograma, pruebas de visión al color, fluorangiografía, campos visuales, epitelio pigmentado de retina, fundus flavimaculatus, maculopatía en "bronce amartillado".

INTRODUCCION:

Las distrofias focales del epitelio pigmentado de retina (EPR) son un grupo de desordenes los cuales se definen como aquellas alteraciones con involucro limitado en el área macular y en el polo posterior, son generalmente de herencia autosómica dominante y con una progresión lenta. La excepción de éstas distrofias es la enfermedad de Stargardt, la cual fue descrita en 1909 por Stargardt, ésta enfermedad es predominantemente un desorden autosómico recesivo, caracterizado por una rápida progresión y severa pérdida de la visión central. Su presentación es generalmente durante la juventud o adultos jóvenes. Estos pacientes desarrollan una lesión atrófica en el área macular, que frecuentemente se asociará a lesiones blanco-amarillentas o "flecks" localizadas a nivel del EPR. Estas "flecks" son variables en su tamaño, en su forma que puede ser lineal o en "cola de pescado" y en su distribución, que puede ser desde el polo posterior hasta la periferia de la retina el desorden se denomina entonces fundus flavimaculatus, término introducido en 1963 por Françeschetti. Gran cantidad de estudios clínicos sugieren que éstos dos desordenes no deberían representar enfermedades genéticamente diferentes y, actualmente son utilizados intercambiamente por la mayoría de los autores para describir a aquellos pacientes que típicamente presentan un fondo vermillón, causado por la existencia de una forma anormal de lipofuscina a nivel de EPR, impidiendo la visualización de la coroides.

El propósito del presente estudio es analizar clínicamente las funciones visuales en pacientes hispanos con enfermedad de Stargardt y/o Fundus Flavimaculatus.

MATERIAL Y METODOS:

Todos aquellos pacientes con el diagnóstico clínico de enfermedad de Stargardt y/o Fundus Flavimaculatus (confirmado en el Departamneto de Retina de nuestro hospital), fueron sometidos a las diferentes pruebas de función visual. Fueron incluidos los síntomas visuales y su edad de presentación, se analizó la historia médica familiar y personal. Las pruebas de función visual incluyeron la toma de agudeza visual con cartilla de Snellen, la capacidad visual corregida. La cavidad vítrea y el fondo del ojo se analizaron con biomicroscopía y oftalmoscopía indirecta, se tomaron fotografías de la retina. Los estudios a los que fueron

sometidos los pacientes fueron: La fluorangiografía se realizó con cámara de fondo topcon bajo la técnica habitual, los campos visuales se efectuaron con el analizador de campo Humphrey, siendo necesario utilizar el punto de fijación central con diamante, se estudiaron con el programa 30-2 grados centrales y el de los 60-2 grados periféricos, arbitrariamente la anormalidad del campo visual se clasificó en tres tipos: como una pérdida absoluta cuando el umbral de sensibilidad se encontró en 0 decibeles (dB), como pérdida profunda cuando se encontró un umbral de sensibilidad de 1 a 19 dB y pérdida superficial cuando el umbral de sensibilidad fue igual o mayor a 20 dB. El estudio de electroretinograma (ERG) se efectuó con el equipo de LKC Epic 2000, los registros analizados fueron en condiciones de adaptación a la luz o fotópico, adaptación a la oscuridad incluyendo el escotópico puro y escotópico con flash blanco de diferentes densidades. De cada estímulo se analizó la amplitud y el tiempo implícito de la onda b. La respuesta del sistema de conos se obtuvo con el ERG Flicker, estimulando con flash blanco a una frecuencia de 30 Hertz por segundo, analizando la frecuencia de fusión. De todas las pruebas del ERG se obtuvieron registros. Las pruebas de visión al color se realizaron con el Anomaloscopio modificado de Nagel, tablas de Ishihara, tablas de Farnsworth-Munsell D-15 tonos saturados y 100 tonos. Se requirió la mejor corrección y los resultados fueron graficados para determinar el eje afectado

RESULTADOS:

Incidencia: Estudiamos un total de cincuenta y cinco pacientes con el diagnóstico clínico confirmado de enfermedad de Stargardt y /o Fundus Flavimaculatus 30 pacientes correspondieron al sexo femenino y 25 al masculino (54.54% y 45.45% respectivamente). El rango de edad varió de 8 años a 52 años con una media de 21 años.

Síntomas: La presencia del síntoma inicial fue la disminución de la agudeza visual en 53 pacientes (93.64%), 15 pacientes (27.77%) se quejaron de discromatopsia, siendo éste síntoma el segundo en frecuencia de aparición, los siguientes síntomas en orden de aparición fueron la fotofobia en 2 pacientes (3.7%), nictalopia en 2 pacientes mas (3.7%), uno de éstos pacientes se quejó de una alteración inespecífica en el campo visual central; la distribución

por edades de la presentación de los síntomas fue en la primera década en 2 pacientes (3.7%), en la segunda década 23 pacientes (41.81%), en la tercera década 16 pacientes (29%), en la cuarta década 12 pacientes (21.81%) y en la quinta 2 pacientes (3.7%).

Historia Médica: No hubo evidencia de ninguna enfermedad médica, neurológica o retardo mental asociado en ninguno de los pacientes estudiados. La consanguinidad fue negada en todos los casos estudiados, sin embargo, seis pacientes representaron 3 pares de hermanos, de tres diferentes familias, en cada par de hermanos la apariencia del fondo del ojo fue similar.

Agudeza Visual: El rango de la agudeza visual varió de cuenta dedos a 3/10 observando la siguiente distribución: De 3/10 a 2/10 en 6 ojos, de 1.5/10 a 1/10 en 10 ojos, menor a 1/10 en 94 ojos. La agudeza visual mejor corregida se logró con un defecto esférico de miopía en 100 ojos (90.90%); encontrando éste defecto de la siguiente manera: De -0:25 a -2:00 en 87 ojos, de -2:25 a -4:00 en 7 ojos y de -4:25 en 6 ojos. La corrección con hipermetropía se observó en 10 ojos siendo de +0:25 a +2:00 en 8 ojos y de +3:00 en 2 ojos. Con los defectos refractivos mencionados se obtuvo una capacidad visual corregida de 1/10 a 7/10 con la siguiente distribución:

1/10	a	1.5/10	_____	83 ojos
2/10	a	2.5/10	_____	22 ojos
4/10	a	5/10	_____	3 ojos
7/10			_____	2 ojos

Fondo de Ojo: La retina afectada se localizó en el polo posterior. El área macular presentó tres diferentes tipos de afección: maculopatía en "tiro al blanco", maculopatía en "bronce amartillado" y maculopatía en "vermillón". Estas tres lesiones maculares son secundarias a una atrofia del EPR. La maculopatía usualmente se encontró rodeada de lesiones blanco-amarillentas o grisáceas, pleomórficas (lineales, ovaladas y en "Cola de pescado"), variables en su tamaño y distribución; en la localización en el polo posterior se

encontraron rodeando a la maculopatía, en la localización del ecuador y hacia la media periferia de la retina se observaron de mayor tamaño y con tendencia a ser confluentes, dichas lesiones blanco-amarillentas clínicamente se localizaron a nivel del EPR y que aunadas a la lesión macular, fueron de presentación bilateral, constante y simétrica.

Hemos considerado a la enfermedad de Stargardt y Fundus Flavimaculatus como variantes del mismo desorden utilizando la clasificación de Gass para dicho fin, la cual comprende cuatro diferentes grupos. Encontramos la siguientes distribución en nuestros pacientes.

Grupo I - Conformado por 2 pacientes (3.7%), siendo el aspecto del fondo del ojo una depigmentación perifoveal sin asociación a ningún otro signo o lesión.

Grupo II - Conformado por 36 pacientes (65.45%), el aspecto del fondo del ojo fue una lesión macular de color cobrizo o maculopatía en "bronce amartillado" de forma oval y bordes regulares, con extensión de 1 hasta 3 diámetros papilares, ésta lesión macular se encontró rodeada por "flecks" que variaron de ser un halo fino hasta ser múltiples, sin embargo, de los 36 pacientes 4 presentaron maculopatía en "bronce amartillado" sin la presencia de "flecks" y cuatro pacientes mas presentaron una maculopatía en "tiro al blanco" sin "flecks".

Grupo III - Conformado por 8 pacientes (14.54%), cuyo fondo del ojo se caracterizó por una lesión macular extensa (hasta 4 diámetros papilares), alternando con áreas de atrofia del EPR, acumulo de pigmento en forma de manchas, palidez temporal de la papila, adelgazamiento vascular (signos que recuerdan a la retinosis pigmentaria). En éstos pacientes las lesiones "flecks" presentaban distribución hacia el ecuador y periferia de la retina mostrando mayor tendencia a la confluencia.

Grupo IV - Conformado por un paciente (1.81%) siendo el fondo del ojo caracterizado por la presencia de "flecks" distribuidas desde el polo posterior hasta la periferia de la retina, además de ausencia de maculopatía.

Fluorangiografía: De los 55 pacientes estudiados 45 fueron sometidos a éste estudio. Los 2 pacientes del grupo I que clínicamente presentaron un fondo vermillón la

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

fluorangiografía de retina (FA), mostró una fluorescencia coroidea normal, la mácula central presentó solo mínimos defectos de transmisión. 5 pacientes (11.36%) del grupo III mostraron una hiperfluorescencia por defecto en ventana, localizada primordialmente en el polo posterior y que alternaba con zonas de hipofluorescencia por bloqueo, hacia el ecuador de la retina se observó un patrón de hiperfluorescencia en defecto de ventana. Del total de los 45 pacientes sometidos a la FA 38, presentaron una coroides negra (84.44%), la cual se localizó en el polo posterior, rodeando la hiperfluorescencia del área macular, rodeando a la papila y distribuida hacia la periferia.

De los 38 pacientes con coroides negra 8 presentaban maculopatía atrófica sin "flecks" y 29 si presentaban "flecks" además de la maculopatía. Un paciente del grupo III con extensa atrofia macular y extensas "flecks" mostró coroides negra solo hacia la periferia y, un paciente con maculopatía en "bronce amartillado" rodeada de lesiones "flecks" con distribución hacia el ecuador mostró un patrón reticular localizado en media periferia; la hermana de ésta paciente mostró hiperfluorescencia macular con coroides negra rodeándola. En éstos pacientes con coroides negra o hipofluorescencia correspondió generalmente a las "flecks" de color blanco-amarillento, rodeadas por un halo de hiperfluorescencia por defecto de transmisión.

Las anomalías del EPR fueron las siguientes: Maculopatía en "tiro al blanco" caracterizada por una hipofluorescencia foveolar rodeada de un anillo hiperfluorescente variable en extensión, éste a su vez rodeado por una coroides negra o hipofluorescencia. Maculopatía atrófica caracterizada por hiperfluorescencia central rodeada por coroides negra, la cual se extendió hacia el ecuador y periferia de la retina. Maculopatía atrófica caracterizada por una hiperfluorescencia macular central, rodeada por un anillo variable en extensión de coroides negra, éste rodeado por puntos hiperfluorescentes a nivel de las arcadas temporales y en retina nasal a papila, hacia el ecuador y periferia de la retina se observó nuevamente una coroides negra. Algunos pacientes con maculopatía atrófica extensa caracterizados por hiperfluorescencia macular extensa e hiperfluorescencia hacia el ecuador mostraron una coroides negra hacia la periferia. En aquellos pacientes en quienes se observó coroides negra los capilares retinianos se observaron prominentes y muy definidos.

Campos Visuales: 15 pacientes fueron sometidos al análisis de campos visuales, de los cuales 5 presentaron maculopatía sin "flecks", 5 pacientes presentaron maculopatía

atrófica asociada a "flecks" y 5 pacientes mostraron una maculopatía extensa asociada a "flecks" extensas. Todos los pacientes mostraron diferentes grados de pérdida del campo visual en el área correspondiente a los 10 grados centrales, pérdida que fue mas evidente en aquellos pacientes con atrofia macular avanzada, presentando una pérdida absoluta del campo visual correspondiente. En pacientes con menor grado de atrofia macular asociada o no a "flecks", el campo visual mostró afección mas localizada y variando de absoluto en algunos y superficial en la mayoría, generalmente el campo visual correspondiente a los 60 grados periféricos se encontró con sensibilidad dentro de límites normales. La mayoría de los pacientes mostraron pérdida variable de los 30 grados centrales en forma bilateral y con gran similitud entre ambos ojos. La pérdida del campo visual como absoluta, profunda y superficial se observó en los cuadrantes superiores e inferiores como sigue:

CAMPO VISUAL	DEFECTO DEL CAMPO VISUAL			
	GRADOS	ABSOLUTO	PROFÚNDO	SUPERFICIAL
En los 10 GC	14 ojos	6 ojos	10 ojos	
De 10 GC a 30 GC				
cuadrantes superiores	6 "	17 "	15 "	
cuadrantes inferiores	6 "	8 "	14 "	
De 30 GC a 60 GP				
cuadrantes superiores	----	11 "	7 "	
cuadrantes inferiores	----	9 "	5 "	
RESPUESTA NORMAL				
Entre los 10 GC a 30 GC	--- 14 ojos			
Entre los 30 GC a los 60 GP	---- 14 ojos			

GC Grados centrales. GP Grados periféricos.

Pruebas de Visión al Color: De los 47 pacientes en los cuales se llevaron a cabo las diferentes pruebas de visión del color la discriminación fué normal solo en 2 pacientes. 29 pacientes (61%) mostraron un defecto moderado en la identificación del eje protan/deutan (rojo/verde), observado éste en el anomaloscopio modificado de Nagel y tablas de Ishihara. 16 pacientes (34%), presentaron una discriminación pobre sin seguir un patrón específico de pérdida en la visión al color lo cual se observó en las tablas de Farnsworth-Munsell D-15 tonos saturados y 100 tonos.

Electrorretinograma: El total de la muestra fue sometida a ésta prueba. Las respuestas normales en nuestro laboratorio son las siguientes:

ERG Fotópico- amplitud onda b= 150 mV

tiempo implícito=32 mseg

ERG Escotópico puro- amplitud onda b=150 mV

tiempo implícito=68 mseg

ERG Escotópico blanco- amplitud onda b=200 mV

tiempo implícito=42 mseg.

La amplitud de onda b fotópica mostró rangos de 60 a 216 mV (promedio de 138 mV) con tiempo implícito de 33.2 mseg (+/- 2). 45 pacientes (81.81%) mostraron una respuesta normal con rango de 146 a 216 mV (promedio 153.9 mV). 10 pacientes (18.18%) mostraron una respuesta subnormal de 60 a 96 mV (promedio 67 mV). La amplitud de onda b escotópica pura varió de 80 a 400 mV (promedio 201.2 mV), con un tiempo implícito de 72.5 mseg (promedio +/- 4), 48 pacientes (87.28%) mostraron una onda b con amplitud normal de 150 a 400 mV (promedio 214.5 mV). 7 pacientes (12.72%) presentaron una amplitud de onda b subnormal de 80 a 140 mV (promedio 109.5 mV). El ERG escotópico blanco mostró una amplitud de la onda b de 100 a 650 mV (promedio de 296.2 mV) y un tiempo implícito de 42.8 mseg (+/-2). 53 pacientes (97.27%) mostraron una onda b normal con amplitud de 150 a 650 mV (promedio 302.8 mV). 2 pacientes (3.63%) mostraron una onda b con amplitud subnormal de 100 mV, 2 pacientes presentaron respuesta subnormal en la amplitud de la onda b en los diferentes estímulos estudiados siendo la disminución de la respuesta de un 35% en el ERG fotópico y, de un 45% en el ERG escotópico puro y de un 55% en el ERG escotópico blanco, el tiempo implícito en los tres diferentes estímulos fue normal. Estos dos pacientes

presentaban una maculopatía atrófica extensa asociada a extensa "flecks", además de signos de retinosis pigmentaria. De 8 pacientes con ERG fotópico subnormal correspondieron a maculopatía atrófica con "flecks" y coroides negra a 5 pacientes, los 3 pacientes restantes presentaban maculopatía atrófica extensa, extensas "flecks" y signos de retinosis pigmentaria sin coroides negra.

El ERG flicker se efectuó en 53 pacientes, todos mostraron una frecuencia de fusión normal, sin embargo, 3 pacientes que en el ERG standar mostraron respuesta subnormal con depresión de la amplitud de la onda b, mostraron el mismo fenómeno en el ERG flicker aunque como se menciona la frecuencia de fusión fue adecuada.

DISCUSION:

Los datos documentados en nuestra serie de 55 pacientes hispanos con el diagnóstico de enfermedad de Stargardt y Fundus Flavimaculatus, nos sugieren la presencia de un desorden macular hereditario, bilateral y simétrico, sin preferencia por sexo. Como ha sido observado en estudios previos (1,2,3,4,5), la historia familiar de ésta serie sugiere una herencia autosómica recesiva (debido a la presencia de tres pares de hermanos), resultado similar fue reportado en el estudio de Noble y Carr (1). El síntoma inicial y mas importante en nuestra serie fue la disminución de la agudeza visual observada en un 93.64 %, ocurriendo la presentación de los síntomas primordialmente en la primera y segunda década de la vida en un 77.76%. A pesar de otros estudios como el de Cavender, Fishman entre otros (6,7,8,9,10) nosotros solo observamos asimetría entre apariencia fundoscópica y corrección visual en 5 ojos, ésta capacidad visual fue de 4/10 y 7/10 ante una atrofia macular bilateral y simétrica, éstos resultados son similares con los reportados por Klein y Krill (11). Creemos que los pacientes aquí reportados probablemente desarrollaron una forma mas rápida de deterioro en la visión central y debido a que la mayoría de los pacientes menores a los 20 años cursan ya con agudezas visuales de cuenta dedos a 1/10, asociada a una forma de maculopatía (atrofia con o sin "flecks"). Encontramos gran semejanza entre la apariencia del fondo del ojo de nuestros pacientes con la subdivisión utilizada por Gass (12), observado un predominio en el grupo II donde usualmente la maculopatía en "bronce amantillado" o maculopatía en "tiro al

blanco" se asoció a lesiones "flecks", los casos mas severos de éste grupo presentaron similitud con el grupo III pero sin signos de retinosis pigmentaria. El aspecto del fondo del ojo generalmente presentó estrecha relación con la fluorangiografía, en donde los hallazgos mas característicos fueron: La coroides negra, la que fue descrita por Bonnín como silencio corioideo (13). Es ya bien conocido que la coroides negra o coroides oculta es generada por la presencia de una substancia anormal de lipofuscina, la cual se localiza y distribuye a nivel del EPR (13,14,15,16). Esta substancia bloquea la fluorescencia normal de la coroides, las áreas no fluorescentes generalmente corresponden a las "flecks", la excepción es al presentar confluencia y mayor extensión, presentando entonces una hiperfluorescencia debido a que las células del EPR se encuentran dañadas secundariamente tornándose fluorescentes (14,15,16,17). En las diferentes series (6,9,13) se han reportado defectos en la visión al color que varían de leves a moderados, primordialmente en el eje rojo/verde hasta defectos sin patrón característico, estos resultados ocurrieron en nuestros pacientes y, nos sugieren la presencia de defectos de tipo adquirido, explicados por la atrofia macular. En la mayoría de los casos del ERG se presentó una depleción de la amplitud de la onda b de un 10% y solo una minoría mostró una depleción de un 30 a un 50%; éstos resultados se contraponen con los observados por otros autores, quienes reportan una depleción de un 50% hasta en el 80% de los pacientes (1 a 11). La presencia de un ERG Flicker, ERG fotópico y escotópico normal o subnormal orientan a establecer que el ERG es útil en la diferenciación de desordenes primarios del EPR (enfermedad de Stargardt y Fundus Flavimaculatus entre otros) y degeneraciones primarias de fotorreceptores (distrofia de conos etc). Passmor (18) describió la presencia de escotoma anular parcial o completo en pacientes con Fundus Flavimaculatus (reporte de 6 casos), uno de ellos mostró un escotoma paracentral. La mayoría de los estudios referentes al análisis de los campos visuales se han apoyado en la utilización del campímetro de Goldman no existiendo a la fecha documentación referente al análisis de campos visuales automatizado. Nosotros empleamos éste método en nuestros pacientes, sin embargo, debido a la mala capacidad visual a pesar de la mejor corrección y la fijación foveal con diamante, los resultados solo fueron válidos en los 15 pacientes mencionados; observamos correlación entre los defectos absolutos y profundos y la atrofia macular severa (con signos de retinosis pigmentaria) y atrofia macular avanzada (sin signos de retinosis pigmentaria) respectivamente. La existencia de diferentes grados de pérdida del campo visual probablemente radica en que en éstos desordenes el defecto primario ocurre a nivel del EPR y en estadios mas avanzados de la enfermedad un fenómeno secundario se presenta, como resultado de una pérdida larga

y continua de la función y demanda metabólica del EPR dañado y daño secundario de los segmentos externos de la retina adyacente, ocurriendo pues como resultado, la atrofia de coriocapilaris y probablemente de capas externas de retina (fotorreceptores) (2,3), alteraciones anatómicas que como en otros estudios (13,14,15,16,17) fueron corroborados por la fluorangiografía en nuestra serie. La zona correspondiente a los 30 grados centrales fue la mas afectada, correspondiendo a la localización de la maculopatía atrófica.

CONCLUSIONES:

- 1- Nuestra serie de pacientes aquí reportada presentan una progresión probablemente mas rápida de pérdida de visión central.
- 2- La fluorangiografía se caracterizó por la presencia de coroides negra en el polo posterior, peripapilar, rodeando a la atrofia macular y hacia la periferia, asociada a atrofia macular o maculopatía en tiro al blanco.
- 3- Las diferentes pruebas de función de retina revelaron un desorden localizado.
- 4- Los campos visuales revelaron diferentes tipos de escotomas centrales, siendo necesario efectuar un estudio profundo de las funciones visuales centrales.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Osmond Bruce Hadden, F.R.A.C.S., and J. Donald M. Gass, M.D. Fundus flavimaculatus and Stargardt diseases. *Am. J. of Ophthalmology*. 82:527-539;1976
- 2- A. Rodman Irvine and Floyd L. Wergeland, Jr. Stargardt hereditary progressive macular degeneration. *Brit. J. Ophthalmol.* 56:817-825;1972.
- 3- Nicholas Brown and D.W. Hill. Fundus flavimaculatus. Two familial cases with macular degeneration. *Brit J. Ophthalmol.* 52:849-852;1968.
- 4- Pedro F. López M.D., Irene H. Maomenee, M.D., Zenaida de la Cruz, M.S.W. Richard Green, M.D. *Ophthalmology* 97:798-809;1990.
- 5- Peter J. McDonnell, M.D., Jane D. Kivlin, M.D., Irene H. Maumenee M.D., W. Richard Green, M.D. Fundus flavimaculatus without maculopathy. A Clinicopathologic study. *Ophthalmology* 93:116-119;1986.
- 6- Y. Isashiki and N. Ohba. Fundus flavimaculatus: Polimorphic retinal change in siblings. *Br. J. Ophthal.* 69:522-524;1985.
- 7- Paul A. Blacharski. Fundus flavimaculatus. Retinal dystrophies and degenerations. Edited by David A Newsome. Raven Press. N.Y. 1981 chapter 9. pag 135-159.
- 8- Bertha A. Klien, M.D., and Alex E. Krill, M.D. Fundus flavimaculatus clinical. Functional and histopathologic observations. *Am.J.of Ophthalmology* 64:3-22;1967.
- 9- Kenneth G. Noble M.D., Ronald E. Carr, M.D.: Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol.* 97:1281-1285;1979.
- 10- Christine M. Collee, M.D., Alex E. Jalkh, M.D., John J. Weitter M.D. Ph.D., Herald R Friedman, O.D. Visual improvement with low vision aids in Stargardt disease. *Ophthalmology* 92:1657-1659;1985.

11- Tikwa Schwartzberg, M.D., Saul Merin, M.D., Ilse Nawratzki, M.D. and Lutz Yanko, M.D. Low vision aids in Stargardt disease. *Ann. ophthalmol.*20:428-430;1988

12- J.Donald M. Gass. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnostic and Treatment.* Third edition. Vol.1. C.V. Mosby Company. 1987. chapter 5. 256-261.

13- Peter H. Morse, M.D., Vivianne C. Smith, Ph.D., Joel M.Pokorny, Ph.D. and Janet V. Burch, M.D.: Fundus flavimaculatus with cystoid macular changes and abnormal stiles-crawford effect. *Am.J. of ophthalmol.* 91:190-196;1981.

14- Timothy T.Mc.Mahon. O.D., Joseph H. Maino O.D., Marilyn D. Farber, Dr. Ph. Treatment of low vision in fundus flavimaculatus. *Arch. Ophthalmol* 103:1325-1328;1985.

15- T. Schneider and E. Zrenner. Roth-Cone interaction in patients with fundus flavimaculatus. *Br.J. Ophthalmology* 71:762-765;1987

16- Gerald A. Fishman, M.D. Jeffrey S. Farbman, M.S., Kenneth R. Alexander Ph. D. Delayed rod dark adaptation in patientes with Stargardt disease. *Ophthalmology* 98:957-962;1991

17- Gerald A. Fishman. M.D. Marilyn Farber, Dr.Ph., Beena S. Patel, M.D. Deborah J. Derlacki, BA. Visual acuity loss in patients with Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmology* 94:809-814;1987.

18- Ralph C.Eagle, J.R., M.D. Alfred C. Lusier , M.D. Vitalino B. Bernardino, J.R. M.D. Myron. Yanoff, M.D. Retinal pigment epithelial abnormalities in fundus flavimaculatus. *Ophthalmology* 87:1139-1200;1980.